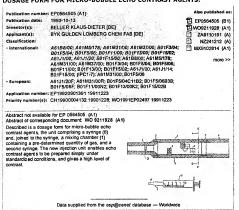
#### DOSAGE FORM FOR MICRO-BUBBLE ECHO CONTRAST AGENTS.



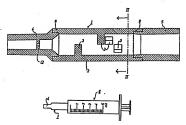
# WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationale Boro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>5</sup> :		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/11928
B01F 5/06, A61M 31/00	A1	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum; 23. Juli 1992 (23.07.92)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP (22) Internationales Anneidedatum: 23. Dezember 1991 ( (30) Prioritistsdates: 4132/99-0 28. Dezember 1990 (28.12	23.12.	(europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), CS, DE, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Pa
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser Ur GULDEN LOMBERG CHEMISCHE: GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, Postfack D-7750 Konstanz (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder; hamelder (nur für US): BELLER, Klai (DE/DE]; Franz-Moser-Str. 5, D-7750 Kon (DE).	FABR 1 1003 us-Die	K Veröffeullicht  Mit internationalem Recherchenbericht.  Vor Ablauf der für Anderungen der Ansprüche zugelassenen Fist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Anderungen eintreffen.
(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LO CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulde Postfach 100310, D-7750 Konstanz (DE).		

(54) Title: DOSAGE FORM FOR MICRO-BUBBLE ECHO CONTRAST AGENTS

(54) Bezeichnung: DARREICHUNGSFORM FÜR MIKROBLÄSCHEN-ECHOKONTRASTMITTEL



#### (57) Abstract

:

Described is a dosage form for micro-bubble echo contrast agents, the unit comprising a syringe (6) and, joined to the syringe, a mixing chamber (1) containing a pre-determined quantity of gas, and a second syringe. The new injection unit enables echo contrast agents to be prepared simply under standardized conditions, and gives a high level of contrast.

#### (57) Zusammenfassung

Es wird eine Darreichungsform für Mikrobläschen-Echokontrastmittel beschrieben, die eine Spritze (6) und eine mit ihr verbundene Mischkammer (1), die eine vorbestimmte Menge Gas enthält, sowie eine zweite Spritze umfaßt. Die neue Darreichungsform erlaubt die einfache, standardisierte Vorbereitung von Echokontrastmitteln und führt zu einer hohen Kontrastgebung.

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Cude, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanion	ML	Mall
AU	Australica	FI	Finaland	MN	Mongolei
88	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Beleion	GA	Gahon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	CB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Benit	GR	Griechenland	PL	Polen
BJ	Besilies	HU	Ungarii	RO	Rumänion
BR		IT	Italien	RU	Russische Föderation
CA	Kanada	JP	Janan	SD	Sudan
CF	Zentrak Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CC	Kongo	KR	Republik Korea	SN	Seneral
CH	Schweiz		Lischtenstein	SU	Soviet Union
Ci	Côte d'Ivoire	и	Sri Lanka	TD	Tuchtad
СМ	Kamerun	LK		TC	Togo
cs	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	us	Verginigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monuco	-	

Darreichungsform für Mikrobläschen-Echokontrastmittel

#### Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft eine Darreichungsform für Mikrobläschen-Echokontrastmittel.

#### Stand der Technik

Es sind zahlreiche als Echokontrastmittel geeignete Zubereitungen bekannt. die oberflächenaktive Stoffe enthalten, die die Bildung von Mikrobläschen (micro bubbles) unterstützen und diese stabilisieren (z.B. EP-A-0077752). Der von den Mikrobläschen reflektierte Ultraschall wird zur Verbesserung der Utraschallbilder von mit Flüssigkeit gefüllten Gefäßen oder Hohlräumen des menschlichen und tierischen Körpers benutzt. Die Mikrobläschen werden erst unmittelbar vor Verabreichung des Kontrastmittels erzeugt. Beispielsweise wird das Kontrastmittel mehrmals zusammen mit Luft oder einem physiologisch verträglichen Gas in eine Spritze aufgezogen und wieder in ein Vorlagegefäß ausgespritzt. Es versteht sich von selbst, daß es auf diese Weise nicht möglich ist, in reproduzierbarer Weise verabreichbare Kontrastmittel herzustellen, die in Mikrobläschen möglichst einheitlicher Größe eine definierte Gasmenge enthalten. Man hat deshalb versucht, das Kontrastmittel in einer Spritze vorzulegen. Vor Gebrauch wird die gewünschte Menge Luft aufgezogen. Dann wird die Spritze über ein Verbindungsstück mit einer leeren zweiten Spritze verbunden. Durch kräftiges Hin- und Herpumpen des Kontrastmittels zwischen den beiden Spritzen werden Mikrobläschen erzeugt. Es zeigte sich jedoch, daß es einer für die Praxis unzumutbaren Sorgfalt bedarf, um einigermaßen brauchbare Suspensionen von Mikrobläschen zu erhalten. Ausserdem ist der erforderliche Kraftaufwand sehr hoch. Eine Standardisierung ist in der Praxis kaum zu erreichen.

In der DE-A 3838530 wird eine Verpackung für eine Zwei-Komponenten-Masse beschrieben, die aus zwei flexiblen Behältern für die beiden Komponenten besteht. Vor Gebrauch werden die beiden Behälter über einen rohrförmigen Adapter miteinander verbunden, der in seinem Inneren mit zueinander versetzt angeordneten Umlenkwänden versehen ist. Zum Vermischen der Komponenten werden die Inhalte der Behälter mehrmals durch den Adapter hin- und hergepreßt.

Aus der EP-OS 0148116 ist ein Verbindungsstück mit zwei weiblichen Anschlußstutzen für zwei aufzusteckende Spritzen bekannt. Der Durchgangskanal des Verbindungsstücks weist eine Verengung auf, die die Verwirbelung der Flüssigkeit unterstützen soll, die zwischen den beiden Spritzen hin- und hersepumpt wird.

Aus der US-PS 4,049,241 ist eine Mischkammer für fluide Materialien be- kannt, bei der in einem rohrförmigen Gehäuse eine Vielzahl von gegen die Rohrachse geneigten stabförmigen Mischelementen vorgesehen sind.

#### Beschreibung der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Darreichungsform für Echokontrastmittel zur Verfügung zu stellen, die es dem Anwender erlaubt, ohne
unzumutbaren Aufwand die Mikrobläschen-Echokontrastmittel standardisiert
und optimiert zu verabreichen. Ein weiteres Ziel der Erfindung ist es, die
Qualität der mit einem Mikrobläschen-Echokontrastmittel erhältlichen Abbildungen von Körperstrukturen zu verbessern und die Reproduzierbarkeit der
Bilder zu verbessern.

Ein weiteres Ziel der Erfindung ist die Erhöhung der Anwendungssicherheit durch die Vermeidung des Entstehens von Gasbläschen, die wegen ihres zu großen Durchmessers den Patienten einer Emboliegefahr aussetzen.

Ein weiteres Ziel der Erfindung ist die Vermeidung eines Infektionsrisikos.

Erfindungsgemäß werden diese Aufgaben dadurch gelöst, daß die Darreichungsform für Echokontrastmittel eine Spritze und eine mit ihr unlösbar verbundene Mischkammer, die eine vorbestimmte Menge Gas enthält, sowie eine zweite Spritze umfaßt. Gegenstand der Erfindung ist daher eine Darreichungsform für Mikrobläschen-Echokontrastmittel umfassend eine erste Spritze und eine mit ihr unlösbar verbundene Mischkammer, die eine vorbestimmte Menge Gas enthält, sowie eine zweite Spritze. Weitere Gegenstände ergeben sich aus den Patentansprüchen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Spritze für Echokontrastmittel, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie unlösbar mit einer rohrförmigen Mischkammer verbunden ist, die in ihrem Innenlumen Mischelemente aufweist.

Die Mischkammer ist vorzugsweise rohrförmig und weist in ihrem Innenlumen Mischelemente auf

In einer bevorzugten Ausführungsform sind die Mischelemente dornartig ausgebildet, d.h. die Mischelemente stehen vorzugsweise senkrecht auf der Innenwand der Mischkammer und zeigen damit in Richtung auf die Rohrlängsachse der Mischkammer. Es ist zweckmäßig, die Mischelemente scharfkantig auszubilden, also Abrißkanten zu schaffen. Vorzugsweise sind die Mischelemente gegeneinander versetzt wendelförmig angeordnet. Zusätzliche Abrißkanten können durch eine oder mehrere Lochblenden erreicht werden.

Echokontrastmittel, die als einheitliche Lösung vorliegen, werden erfindungsgemäß in einer Spritze zur Verfügung gestellt, oder vor der Anwendung aus einem Vorratsbehälter, wie z.B. einer Ampulle luftfrei in eine Spritze aufgezogen. Sodann wird die Spritze mit dem freien Ende der mit einer Spritze fest verbundenen Mischkammer, deren inneres Volumen die vorbestimmte Menge Gas enthält, konnektiert. Das Echokontrastmittel wird über die Mischkammer in die leere zweite Spritze und anschließend wieder zurück in die erste Spritze gepumpt. Bereits nach wenigen Wiederholungen des Pumpvorganges hat sich eine relativ stabile Mikrobläschen-Suspension gebildet. Das Echokontrastmittel ist nunmehr zum Verabreichen bereit. Der Anwender ersetzt nun die leere Spritze durch eine Injektionsnadel und injiziert das Kontrastmittel. Zweckmäßigerweise erfolgt die Injektion aus der Spritze mit Mischkammer, da in diesem Fall direkt beim Injizieren noch einmal die Mischkammer durchlaufen wird.

Die Herstellung der Spritze mit Mischkammer erfolgt nach dem Fachmann be-

WO 92/11928 PCT/EP91/02497

kannten Verfahren aus für solche medizinischen Artikel üblichen Materialien. Beispielsweise wird die Mischkammer nach dem Spritzgußverfahren hergestellt und mit dem Anschlußstutzen einer gebräuchlichen Spritze unlösbar
verbunden, beispielsweise durch Kleben oder Ultraschallverschweißung oder
von vornherein einstückig zusammen mit dem Spritzenzylinder hergestellt.
Das freie Ende der Mischkammer kann als männliches oder weibliches Anschlußstück gestaltet werden. Für den Fall, daß das freie Ende als männliches Anschlußstück ausgebildet ist, hat die zweite Spritze ein weibliches
Anschlußstück, oder es wird auf das männliche Anschlußstück der zweiten
Spritze ein Zwischenstück mit zwei weiblichen Anschlüßsen gesteckt. Für den
Fall, daß das freie Ende als weibliches Anschlußstück ausgebildet ist, wird
die Injektionsnadel über ein Zwischenstück mit zwei männlichen Anschlußstücken aufgesteckt.

Es hat sich gezeigt, daß bei Verwendung von Echokontrastmittelzubereitungen, bei denen die Bildung von stabilen Mikrobläschen geeigneter Größe mit relativ geringem Energieaufwand möglich ist, auf die zweite Spritze verzichtet werden kann. In günstigen Fällen reicht bereits das einmalige Durchlaufen der Mischkammer beim Injizieren zur Bildung der Mikrobläschen von ausreichender Qualität und Menge aus. Dieses Vorgehen ist beispielsweise bei Rechtsherzuntersuchungen zweckmäßig.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform für Mikrobläschen-Echokontrastmittel wird vorzugsweise als ein für die Anwendung fertiges Set zur Verfügung gestellt. Besteht das Echokontrastmittel aus einer einzigen flüssigen Komponente, so kann diese z.B. in einer normalen Spritze abgefüllt sein, oder in einer Durchstechflasche vorliegen, aus der es luftfrei in die Spritze aufgezogen wird. Die zu verwirbelnde vorgegebene Menge Gas befindet sich in der Mischkammer. Es hat sich als zweckmäßig herausgestellt, das freie Innenvolumen der Mischkammer so zu wählen. daß es dem Volumen der vorbestimmten Menge an Gas entspricht. die mit den Kontrastmittelkomponenten ein optimales Mikrobläschen-Echokontrastmittel ergibt. Die Anschlußstutzen der beiden Spritzen werden mit entsprechenden Kappen bzw. Stopfen verschlossen. Es ist zweckmäßig, die genannten Teile zusammen mit einer Injektionsnadel und gewünschtenfalls mit weiteren bei i.V.-Anwendungen üblichen Hilfsmitteln wie Alkoholtupfer und Verbandpflaster steril in einer Verpackung, bei-

spielsweise einer üblichen Blisterpackung, bereitzustellen.

Als Kontrastmittelkomponenten eignen sich solche Zusammensetzungen, die beim Aufschäumen mit Gasen für Ultraschalluntersuchungen genügend stabile Mikrobläschen ergeben. Die Komponenten enthalten oberflächenaktive Stoffe und
gewünschtenfalls weitere die Stabilisierung von Mikrobläschen fördernde
Stoffe, wie z.B. viskositätserhöhende Stoffe. Geeignete Komponenten sind
beispielsweise in EP 0 077 752 und EP 0 212 568 beschrieben.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform für Mikrobläschen-Echokontrastmittel enthält 1 bis 20 ml, vorzugsweise 2 bis 8 ml, und besonders bevorzugt 5 ml flüssige Kontrastmittelkomponente. Pro 1 ml flüssige Kontrastmittelkomponente sind in der erfindungsgemäßen Darreichungsform 0,01 bis 0,1, vorzugsweise 0,04 bis 0,06 ml Gas enthalten.

Eine bevorzugte Ausführung der erfindungsgemäßen Darreichungsform umfaßt zwei Spritzen von 5 ml Innenvolumen, von denen die eine unlösbar mit einer Mischkammer, die ein Innenvolumen von 0,18 ml aufweist, verbunden ist. Die mit der Mischkammer unlösbar verbundene Spritze ist leer. Die Mischkammer enthält 0,18 ml Gas, vorzugsweise sterile Luft und ist entweder durch einen Stopfen oder eine Kappe verschlossen. In der zweiten Spritze befinden sich 3 ml einer flüssigen Kontrastmittelkomponente. Auch diese Spritze ist durch einen Stopfen oder Kappe verschlossen.

Nachstehend soll die Erfindung anhand der Figuren 1 bis 4 näher erläutert werden.

- Fig. 1 zeigt einen Längsschnitt durch eine Mischkammer.
- Fig. 2 zeigt einen Querschnitt durch eine Mischkammer längs der Linie II in Fig. 1.
- Fig. 3 zeigt eine Seitenansicht einer Spritze mit Mischkammer.
- Fig. 4 zeigt eine Seitenansicht einer Spritze mit Mischkammer mit aufgesetzter zweiter Spritze.

In Fig. 1 ist eine Ausführungsform der Mischkammer 1 im Längsschnitt dargestellt. Die zylindrische Rohrhülse 2 weist senkrecht auf ihrer Innenwand stehende Mischelemente 3 auf, die gegeneinander versetzt wendelartig oder spiralig angeordnet sind. Am linken Ende ist ein Anschlußstutzen 4 angeformt, der als männlicher Lueranschluß ausgebildet ist. Am rechten Ende ist ein Anschlußstutzen 5 angeformt, der als weiblicher Lueranschluß ausgebildet ist. Aus herstellungstechnischen Gründen erscheint es zweckmäßig, die Mischkammer aus drei Teilen, d.h. aus der Rohrhülse 2 mit den Mischelementen 3 und den beiden Anschlußstutzen 4, 5 zu fertigen und auf geeignete Weise zu verbinden. Die Verbindungslinien sind in Fig. 1 mit 8 und 9 bezeichnet. Anstelle des Anschlußstückes 5 kann direkt ein entsprechendes Anschlußteil einer Kolbenspritze stehen. Wie weiter oben ausgeführt, kann der Anschlußstutzen 4 auch als weiblicher Lueranschluß gestaltet sein. Gewünschtenfalls ist im Anschlußstutzen 4 eine Lochblende 12 vorgesehen. Durch diese fakultative Lochblende 12 kann eine Intensivierung der Verwirbelung erreicht werden.

Fig. 2 zeigt einen Querschnitt durch eine Mischkammer entlang der Linie 2 in Fig. 1. Man erkennt die dornartig senkrecht auf der Innenwand der Rohrhülse 2 stehenden Mischelemente 3.

In Fig. 3 ist eine Spritze & mit Mischkammer 1 mit männlichem Anschlußstück dargestellt, wobei die Mischkammer 1 direkt am Boden des Spritzenzylinders angeformt ist.

Fig. 4 zeigt die Spritze 6 mit angeformter Mischkammer 1, auf deren männlichem Anschlußstutzen eine zweite Spritze 10 aufgesteckt ist, die das Echokontrastmittel 11 enthält. Die für die Mikrobläschen benötigte Gasmenge ist in Mischkammer 1 enthalten. Durch Hin- und Herpumpen des Echokontrastmitels 11 zwischen Spritze 10 und Spritze 6 über die Mischkammer 1 wird die zur Verabreichung fertige Mikrobläschen-Suspension bereitet.

Durch die erfindungsgemäße Darreichungsform erreicht man eine erhöhte Anwendungssicherheit. Hier ist vor allem hervorzuheben, daß durch die vorbestimmte Menge Gas genau die Gasmenge zur Anwendung kommt, die optimal an die Zusammensetzung und Menge der flüssigen Komponente angepaßt ist und damit zu einer maximalen Aussagekraft der erhaltbaren Bilder führt. Fehler,
die durch herkömmliches Aufziehen von zu viel oder zu wenig Gas entstehen
können, werden dadurch sicher vermieden. Insbesondere das Aufziehen von zu
viel Gas könnte zu einer Emboliegefahr für den Patienten führen. Aber auch
das Aufziehen von zu wenig Gas nach der herkömmlichen Methode-kann wegen
mangelhafter Bildgebung die Miederholung der Untersuchung notwendig machen.
Außerdem ist durch die erfindungsgemäße Darreichungsform die Infektionsgefahr für den Patienten erheblich reduziert, da im Gegensatz zu dem bisher
üblichen Aufziehen von Umgebungsluft steriles Gas verwendet wird und nicht
eventuell mit resistenten Krankenhauskeimen verseuchte Umgebungsluft über
die Mikrobläschen in den Blutkreislauf des Patienten gelangt. Hierzu kommt,
daß durch die unlösbare Verbindung zwischen Mischkammer und Spritze im Hinblick auf eine mögliche Keimeinschleichung Konnektierungsvorgänge vermieden
werden.

Die Anwendungssicherheit wird auch dadurch stark verbessert, daß es nunmehr möglich ist, die Zahl der Hin- und Herpumpvorgänge erheblich zu verringern, wobei gleichzeitig die Qualität der Mikrobläschen-Suspension ansteigt. Da außerdem der für das Hin- und Herpumpen notwendige Kraftaufwand erheblich vermindert wird, steigt die Bereitschaft des Anwenders, den Aufschäumvorgang vorschriftsmäßig bis zum Erreichen einer für den angestrebten Zweck optimalen Beschaffenheit des Mikrobläschen-Echokontrastmittels durchzuführen.

Die erfindungsgemäße Zubereitungsform führt zu Mikrobläschen-Suspensionen, die sich durch eine überraschende verbesserte Kontrastqualität auszeichnen.

Außerdem wurde beobachtet, daß nach Verschwinden des Kontrastes aus dem Lumen der untersuchten Körperhöhlaume die inneren Oberflächen der Körperhöhlen für eine geraume Zeit überraschend gut sichtbar bleiben. Beispielsweise eignet sich diese bisher nur bei erfindungsgemäßen Darreichungsformen beobachtete Zeichnung von Oberflächen hervorragend zur Diagnose des Herzens. Anscheinend begünstigt die erfindungsgemäße Darreichungsform die Entstehung von an inneren Körperoberflächen haftenden Mikrobläschen.

In einem Vergleichsversuch wurden jeweils 3 ml einer vernetzte Polypeptide enthaltenden Infusionslösung (Haemaccel ® der Fa. Behringwerke), die sich zur Herstellung von Mikrobläschen-Kontrastmitteln eignet, zusammen mit 0,18 ml Luft zum einen fünfmal zwischen zwei über einen Dreiwegehahn verbundene Spritzen (Versuch A) und zum anderen fünfmal in einer erfindungsgemäßen Zubereitungsform zwischen der mit einer Mischkammer verbundenen Spritze und einer auf die Mischkammer aufgesetzten Spritze (Versuch B) hinund hergepumpt. Anschließend wurden die Zubereitungen A und B wachen Hunden i.v. verabreicht. Eine Echokardiographie des rechten Ventrikels wurde mit einem Sonoscope 4 bei 3,5 MHz durchgeführt. Die erhaltenen Videoausdrucke wurden densitometrisch ausgewertet. Das Densitometer (Gretag D182) mißt Änderungen der Helligkeit (brightness) im Bereich von 0,00 bis 2,50 DU (Density units) in 100 Schritten. Die Kalibrierung erfolgt anhand von Kalibrierungskarten (calibration references), wobei das hellste Weiß dem Wert 0,00 und das dunkelste Schwarz dem Wert 1,64 entspricht. Der Wert für jedes Tier wird aus dem Mittel von vier einzelnen Messungen innerhalb eines Quadratzentimeters ermittelt.

#### Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:

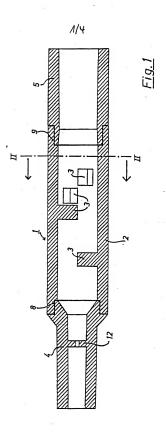
	Kontrastqualitāt	maximale Intensität	10 sec p.A.	20 sec p.A.
Versuch A	grob	1,06	0,39	0,19
Versuch B	fein	1,56	1,09	0,58

Es zeigt sich, daß die erfindungsgemäße Darreichungsform zusätzlich zu der einfacheren und sichereren Anwendung nicht nur zu einer erheblich besseren Kontrastqualität, sondern auch zu einer überraschenden Intensitätserhöhung führt, wobei der qualitativ und quantitativ überlegene Kontrast sogar noch sehr viel länger beobachtbar ist.

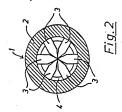
Durch die neue Zubereitungsform für Mikrobläschen-Echokontrastmittel wird nicht nur die Handhabung von Echokontrastmitteln vereinfacht und die Anwendungssicherheit erhöht, sondern vor allem ein erheblicher zusätzlicher diaqnostischer Erkenntnisgewinn erzielt.

#### Patentansprüche

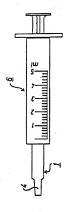
- Darreichungsform für Mikrobläschen-Echokontrastmittel umfassend eine erste Spritze (6) und eine mit ihr unlösbar verbundene Mischkammer (1), die eine vorbestimmte Menge Gas enthält, sowie eine zweite Spritze (10).
- 2. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischkammer (1) in ihrem Innenlumen Mischelemente (3) aufweist.
- Darreichungsform nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischelemente (3) dornartig ausgebildet sind.
  - Darreichungsform nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischelemente (3) in Richtung Spritzenzylinder scharfkantig ausgebildet sind.
  - Darreichungsform nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischelemente (3) gegeneinander versetzt wendelartig angeordnet sind.
  - 6. Darreichungsform nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich eine oder mehrere Lochblenden (12) vorhanden sind.
  - 7. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der zweiten Spritze (10) die flüssige Kontrastmittelkomponente enthalten ist.
  - Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Innenvolumen der Mischkammer (3) dem Volumen der vorbestimmen Menge des Gases entspricht.
- 9. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Spritze (6) und Mischkammer (1) aus Kunststoff gefertigt sind.
- 10. Spritze für Mikrobläschen-Echokontrastmittel, dadurch gekennzeichnet, daß die Spritze (6) unlösbar mit einer rohrförmigen Mischkammer (1) verbunden ist, die in ihrem Innenlumen Mischelemente (3) aufweist.

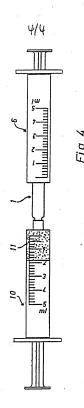


911.



3/4





### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		INTERNATIONAL	toternational Application No PCT/EF	91/02497
LCIAS	SIFICATION	OF SUBJECT MATTER (If several classif		7.702.37
Accordin	g to Internation	al Patent Classification (IPC) or to both Nath	onal Cissaffication and IPC	
Int	.c1.5	B 01 F 5/06; A 61 M 31	1/00	1
			700	
I. FIELD	S SEARCHE	Minimum Documen	Italian Searchad 7	
leasifica i	on System		Classification Symbols	
Int	.c1.5	B 01 F; A 61 M; A 61	B; A 61 J	
		Documentation Searched other to	han Minimum Documentation are included in the Fields Searched *	
		to the Examination of the Control of		
			-	
II. DOC		SIDERED TO BE RELEVANT		
tegory *	Citation	of Document, 11 with Indication, where appr	roprists, of the relevant pessages 13	Relevant to Claim No. 13
X	US,	A, 4 753 536 (SPEHAR ET see column 3, line 9 - 1 see column 4, line 15 - see column 4, line 50 - see column 4, line 38; 1	line 19 line 19 line 51	1,2,8,10
Y		see Column 4, line 30,	i igui e i	3-7.9
'				/-
Y	DE,	A, 3 520 772 (INTERATOM see page 3, line 20 see page 4, line 17 see page 5, line 21 - 1:		3,4
Y	US,	A, 4 049 241 (TANIGUCHI (cited in the application see column 2, line 59 -	on)	5
	1		_	
Y	EP,	A, 0 148 116 (DEBIOPHAR) (cited in the applications see page 3, line 38 see page 4, line 3	M S.A.) 10 July 1985, on)	6,7,9
* Speci	al catagories of	cited documents: 18	"T" later document published after t	hs international filing data
"A" do co "E" es fili "L" do wit cit "O" do oti	cument defining naidered to be riller document in ng deta cument which is lich is cited to ation or other a cument referringer means cument publish er then the prior	the constant state of the art which is not of particular relevance or a star the international use published on or after the international may throw doubts on priority claim(s) or satisfies, the publication of some of the control o	To later document published after to gripting date and not in conflicted to understand the principal invention.  "A document of patticute relevant confliction of the confliction that the confliction that the confliction that is the confliction that the confliction t	ce; the claimed invention cannot be considered to ce; the claimed invention an inventive step when the or more other such docu- obvious to a person skilled
	TIFICATION		Data of Mailing of this international Sc	arch Report
		letion of the international Search (28.04.92)	14 May 1992 (14.05.92	
internatio	nal Searching A		Signature of Authorized Officer	•
cur	opean rai	Sent Office		

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET) Relevant to Cisim No Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Category\* see page 4, line 9 - line 14; figure 4

## ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. EP

9102497 54554

This annex lests the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on The European Patent Office is in so way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 28/04/92

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US-A-4753536	28-06-88	US-A-	5033650	23-07-91
DE-A-3520772	11-12-86	None		
US-A-4049241	20-09-77	JP-C- JP-A- JP-B-	992818 51084456 54026745	15-04-80 23-07-76 05-09-79
EP-A-0148116	10-07-85	CH-A-	665127	29-04-88
	-	-		
	•		•	

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

#### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 91/02497 Internationales Aktenzeichen I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) neer nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int.K1. 5 B01F5/06; A61M31/00 II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff 7 Klassifikationssymbole Klassifikationssytem A61M : A61B; A61J B01F: Int.K1. 5 Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, zoweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen 3 III. EINSCHLAGIGE VEROFFENTLICHUNGEN 9 Betr. Anspruch Nr.13 Kennzeichnung der Veröffentlichung 11., soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile 12 US,A,4 753 536 (SPEHAR ET AL.) 28. Juni 1988 1,2,8,10 siehe Spalte 3, Zeile 9 - Zeile 19 siehe Spalte 4, Zeile 15 - Zeile 19 siehe Spalte 4, Zeile 50 - Zeile 51 siehe Spalte 4, Zeile 38; Abbildung 1 3-7.9 3.4 DE,A,3 520 772 (INTERATOM GMBH) 11. Dezember 1986 siehe Seite 3, Zeile 20 siehe Seite 4, Zeile 17 siehe Seite 5, Zeile 21 - Zeile 25; Abbildungen 2-5 US.A.4 049 241 (TANIGUCHI) 20. September 1977 in der Anmeldung erwähnt siehe Spalte 2, Zeile 59 - Zeile 62; Abbildungen 1.2 Betondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen 10 :

- "A" Veröffentlichung, die den zilgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" Biteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem inter tionalen Anneldedatum veröffentlicht worden ist
- "I." Veröffentlichung, die geeitpeit ist, einen Prioritätsanspruch merifehalt erscheinen in lassen, oder durch die das Veröf-fentlichungsdatum einer naderen im Rackerbemberkeit ge-nannten Veröffentlichung beiegt werden soll oder die nur eine aberen besoderum Grand ungegeben ist (wie zusprückt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internetionalen Anneldeda-rum, aber nach dem beauspruchten Prioritätsdatum veröffe licht worden ist

**EUROPAISCHES PATENTAMT** 

- "I" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internetionalen At neidedetum oder dem Frioritätsistum veröffentlicht verdi-itt und mit der Anneddung nicht kollidiert, soodern nur zu Verständah der der Erfneung zugrundelingenden Frienzie-oler der hir zugrundelingenden Teories angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beansp te Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer keit beruhend betrachtet werden
- Vertifentiichung von beronderer Bedeutung üle in Erfiniung kann nicht als auf erfinierischer Inheel betrachtet werden, wenn die Veröffentlich einer oder meneren anderen Veröffentlichungen gerie in Verhadeung gebracht wird und diese Vermen Fachmann mabellegend int
- "A" Veröffentlichung, die Mitglied derseiben Patentfamilie ist

IV. BESCHEINIGUNG	7		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 28. APRIL 1992	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 1 4. 05, 92		
Internationale Recherchenhehorde	Unterschrift des bevollmächtigten Beilynstylen SEDY R.		

HE PCY/ISA/210 (Blatt 2) Classer 1989

	HLAGIGE VEROFFENTLICHUNGEN (Fortsetznog von Blatt 2)	Pets Assemble	
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, zoweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Telle	Betz. Anspruch Nr.	
	EP,A,O 148 116 (DEBIOPHARM S.A.) 10. Juli 1985 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 3, Zeile 38 siehe Seite 4, Zeile 3 siehe Seite 4, Zeile 9 - Zeile 14; Abbildung 4	6,7,9	
	<del></del> , , , ,		
	,		
	* * * * * * * * * * * * * * * * * * *		
	**		
	* ' '		
	*		
	*		
	. *		

## ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9102497 SA 54554

In diesem Anhang sind die Mitgleder der Patenfamilien der im obengemaanten internationalen Recherchenhericht angeführtun Patentodokumzert gegreben.
Die Augsben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentands am Diese Angeben dienen aus zur Unterzichnism und erfolgen absoc Gewähr.
28/04/92

Im Recherchenbericht angeführtes Patentilokument	Datum der Veröffentlichung		Vitglied(er) der Patentfamilie	Datum d Veröffentlic	er bus
US-A-4753536	28-06-88	US-A-	5033650	23-07-91	
DE-A-3520772	11-12-86	Keine			
US-A-4049241	20-09 <b>-</b> 77	JP-C- JP-A- JP-B-	992818 51084456 54026745	15-04-80 23-07-76 05-09-79	
EP-A-0148116	10-07-85	CH-A-	665127	29-04-88	
*					
• • :=:			*		
				Te .	